

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004年4月1日 (01.04.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/026842 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 239/54, 405/06, 405/12, 405/14, A61K 31/513, A61P 17/04, 37/08
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/011859
- (22) 国際出願日: 2003年9月17日 (17.09.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-274559 2002年9月20日 (20.09.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8510 大阪府 大阪市 中央区道修町 2丁目2-8 Osaka (JP). 井上 善文 (INOUE, Yoshifumi) [JP/JP]; 〒554-0022 大阪府 大阪市 此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株式会社内 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 磯部 義明 (ISOBE, Yoshiaki) [JP/JP]; 〒554-0022 大阪府 大阪市 此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 戸辺 雅則 (TOBE, Masanori) [JP/JP]; 〒554-0022

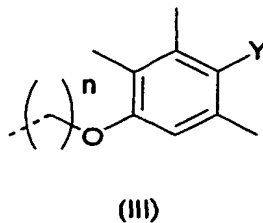
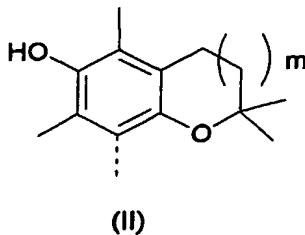
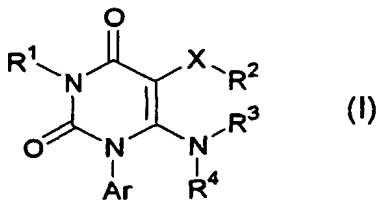
大阪府 大阪市 此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 磯部 真一 (ISOBE, Masakazu) [JP/JP]; 〒554-0022 大阪府 大阪市 此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株式会社内 Osaka (JP).

- (74) 代理人: 五十部 穰 (ISOBE, Yutaka); 〒554-0022 大阪府 大阪市 此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株式会社 知的財産部内 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: NOVEL URACIL DERIVATIVES AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称: 新規ウラシル誘導体及びその医薬用途



(57) Abstract: It is intended to provide an uracil derivative represented by the following general formula (I): (I) wherein X represents a group selected from among NHCO, NHCH₂, CO, CONH and CH₂NH; R¹ represents hydrogen or optionally substituted C₁₋₆ alkyl; R² represents a group of the following general formula (II) or (III): (II) (III) (wherein m is 0 or 1; n is an integer of from 1 to 3; Y represents OH or NH₂; and a dotted line shows a binding position), provided that when R² is a group of the general formula (III), X represents NHCO or NHCH₂; R³ and R⁴ independently represent each hydrogen or C₁₋₆ alkyl; and Ar represents phenyl substituted by C₁₋₆ alkyl at the o- and m-positions, optionally substituted heteroaryl or a bicyclic aromatic group; its pharmaceutically acceptable salt, and a remedy containing the above uracil derivative or its pharmaceutically acceptable salt as the active ingredient for, in particular, allergic diseases relating to a type IV allergic reaction, i.e., a novel compound useful in treating diseases in which a type IV allergic reaction participates and a remedy

for allergic diseases containing the same as the active ingredient.

[続葉有]

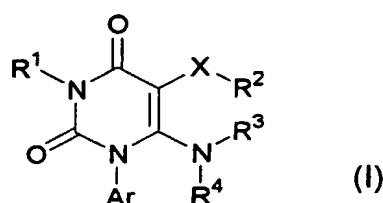


添付公開書類：
— 国際調査報告書

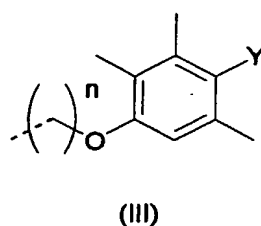
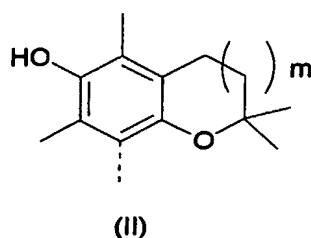
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

一般式 (I) :



[式中、XはNHCO、NHCH₂、CO、CONH及びCH₂NHから選ばれる基を示し、R¹は水素原子又は炭素数1～6の置換もしくは無置換のアルキル基を示し、R²は一般式(II)又は(III) :



(式中、mは0又は1を示し、nは1～3の整数を示し、YはOH又はNH₂を示し、点線は結合位置を示す。)を示し、但しR²が一般式(III)を示す場合、XはNHCO又はNHCH₂を示し、R³およびR⁴は独立して水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を表し、Arはo位およびm位に炭素数1～6のアルキルが置換したフェニル基、置換もしくは置換のヘテロアリール基又は2環性芳香族基を示す。]

で示されるウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩、及び前記ウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする、特にIV型アレルギー反応が関与するアレルギー性疾患の治療薬で、種々のアレルギー性疾患、特にIV型アレルギー反応が関与する疾患の治療に有用な新規な化合物及びこれを有効成分とするアレルギー性疾患治療薬を提供すること。

明細書

新規ウラシル誘導体及びその医薬用途

技術分野

5 本発明は、新規ウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩、及びこれらを有効成分とするアレルギー性疾患および掻痒症治療薬に関する。

背景技術

10 アレルギー性疾患を引き起こすアレルギー反応は、主にI型からIV型に分類されており、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、慢性気管支喘息、乾癬、移植片対宿主病等はIV型の関与が大きいといわれている。これらの疾患に対する抗ヒスタミン剤や化学伝達物質遊離抑制剤の有効性は限られており、ステロイド剤による治療が行われている。更に、臓器移植後の拒否反応抑制や移植片対宿主病治療にはシクロスポリンやタクロリムス等の免疫抑制剤が有効であり、これらの薬剤の皮膚炎治療への適用も拡大され、タクロリムスはすでに臨床応用されている（Lancet, 339, 1120 (1992)、J. Invest. Dermatol., 98, 851 (1992)）。

15 しかしながら、ステロイド剤は感染症、副腎萎縮、骨粗鬆症、糖尿病、小児の成長障害等の副作用が問題となっており、免疫抑制剤のシクロスポリンやタクロリムスもその免疫抑制作用に由来する副作用、例えば感染症、糖尿病等の発現が懸念される。また、アトピー性皮膚炎は病態の特徴のひとつとして、激しい掻痒が知られており、その治療は临床上極めて重要である。しかしながら、既存の抗ヒスタミン
20 剤、化学伝達物質遊離抑制剤、ステロイド剤及び免疫抑制剤のアトピー性皮膚炎の掻痒に対する有効性は少ない。

本出願人は、先にIV型アレルギー反応を抑制するウラシル誘導体（特開平8-109171号公報参照）やヒドロキノン誘導体（特許3093170号公報参照）を提案しているが、より有効なアレルギー性疾患治療薬、特にIV型アレルギー反応が関与する疾患
25 又はそれらに伴う掻痒の抑制をも可能とする治療薬の開発は今なお求められている。

発明の開示

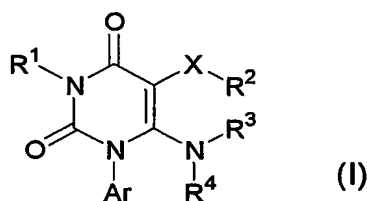
前記状況に鑑み、本発明の目的は、種々のアレルギー性疾患、特にIV型アレルギー反応が関与する疾患の治療、及びそれらの疾患に伴う掻痒の抑制又は非アレルギー

ギー性の掻痒の抑制をも可能とする新規な化合物及びこれを有効成分とするアレルギー性疾患治療薬を提供することにある。

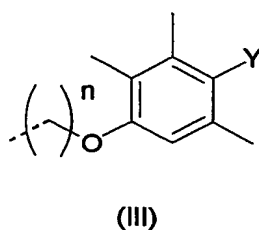
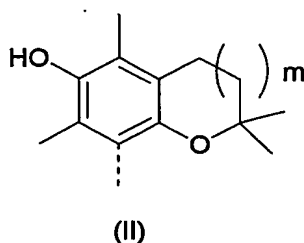
かかる背景から、本発明者らは種々のアレルギー性疾患、特にIV型アレルギー反応が関与する疾患に、より有効で同時にそれらに伴う掻痒の抑制又は非アレルギー性の掻痒をも抑制しうる治療薬を開発すべく特開平8-109171号記載のウラシル誘導体をもとに、ウラシル骨格の1位に結合したアリール基及びウラシル骨格の5位に結合した置換基に関し鋭意検討した結果、前記アリール基がo位およびm位に炭素数1~6のアルキル基が置換したフェニル基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基又は2環性芳香族基であり、かつ5位に抗酸化作用を持つヒドロキノン構造又はその類似構造が適切な結合基で結合された下記のウラシル誘導体が、IV型アレルギー反応を顕著に抑制し、かつ掻痒をも抑制しうることを見だし、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は以下の発明を包含する。

(1) 一般式 (I) :



[式中、XはNHCO、NHCH₂、CO、CONH及びCH₂NHから選ばれる基を示し、R¹は水素原子又は炭素数1~6の置換もしくは無置換のアルキル基を示し、R²は一般式(II)又は(III) :



(式中、mは0又は1を示し、nは1~3の整数を示し、YはOH又はNH₂を示し、点線は結合位置を示す。)を示し、但しR²が一般式(III)を示す場合、XはNHCO又はNHCH₂を

示し、 R^3 および R^4 は独立して水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を表し、Arはo位およびm位に炭素数1～6のアルキルが置換したフェニル基、置換もしくは置換のヘテロアリール基又は2環性芳香族基を示す。]

で示されるウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩。

5 (2) 一般式 (I) において、 R^2 が一般式(II)で示される前記 (1) に記載のウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩。

(3) 一般式 (I) において、 R^2 が一般式(III)で示される前記 (1) に記載のウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩。

10 (4) 一般式 (I) において、Arがo位およびm位に炭素数1～6のアルキル基が置換したフェニル基で示される請求項 1 又は 2 記載のウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩。

(5) 一般式 (I) において、Arが置換または無置換のヘテロアリール基で示される請求項 1 あるいは 2 記載のウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩。

15 (6) 一般式 (I) において、Arが2環性芳香族基で示される (1) 又は (2) 記載のウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩。

(7) 一般式 (I) において、XがNHCOで示される請求 (1) ～ (6) のいずれかに記載のウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩。

(8) 前記 (1) ～ (7) のいずれかに記載のウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するアレルギー性疾患治療薬。

20 (9) 前記 (1) ～ (7) のいずれかに記載のウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する掻痒症治療薬。

発明を実施するための最良の形態

25 本明細書において、炭素数1～6のアルキル基は直鎖もしくは分枝の炭素数1～6のアルキル基を示し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基 (1-プロピル基)、イソプロピル基 (2-プロピル基)、ブチル基 (1-ブチル基)、sec-ブチル基 (2-ブチル基)、イソブチル基 (2-メチル-1-プロピル基)、t-ブチル基 (2-メチル-2-プロピル基)、ペンチル基 (1-ペンチル基) 又はヘキシル基 (1-ヘキシル基) を挙げることができる。中でも好ましくは炭素数1～4のアルキル基を挙げ

ることができる。

本明細書において、炭素数1～6のアルコキシ基は直鎖もしくは分枝の炭素数1～6のアルキル基を示し、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、1-メチルエトキシ基、ブトキシ基、1-メチルプロポキシ基、2-メチルプロポキシ基1, 1-ジメチルエトキシ基、ペンチルオキシ基又はヘキシルオキシ基を挙げることができる。中でも好ましくは炭素数1～4のアルコキシ基を挙げることができる。

本明細書において、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を挙げることができる。

- 10 本発明の化合物を更に詳細に説明すると、 R^2 が式(II)を示す場合、XはNHCO、NHCH₂、CO、CONH及びCH₂NHから選ばれる結合基を示し、好ましいXはNHCOである。 R^2 が式(III)を示す場合、XはNHCO又はNHCH₂を示す。

- 15 R^1 で示される炭素数1～6のアルキル基として、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基（1-プロピル基）、イソプロピル基（2-プロピル基）、ブチル基（1-ブチル基）、sec-ブチル基（2-ブチル基）、イソブチル基（2-メチル-1-プロピル基）、t-ブチル基（2-メチル-2-プロピル基）を挙げることができる。

- 20 R^1 で示される炭素数1～6のアルキル基が置換されている場合の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基又は炭素数1～6のアルコキシ基が挙げられ、同一もしくは異なる置換基が1～3個置換していてもよい。該置換基として、具体的には、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、又はフッ素原子を挙げることができる。

- 25 好ましい R^1 として水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基（1-プロピル基）、ブチル基（1-ブチル基）、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、3-メトキシプロピル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基又は2, 2, 2-トリフルオロエチル基を挙げることができ、中でも水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、2-メトキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基又は3-ヒドロキシプロピル基が特に好ましい。

好ましい R^3 とおよび R^4 として水素原子、メチル基、エチル基又はプロピル基（1-プロピル基）を挙げることができ、中でも水素原子又はメチル基が特に好ましい。

Arにおけるo位およびm位に炭素数1～6のアルキル基が置換したフェニル基におい

て、該アルキル基は同一もしくは異なってもよい。該フェニル基として、好ましくは2,3-ジメチルフェニル基、2,3-ジエチルフェニル基、2,3-ジプロピルフェニル基、2,3-ジブチルフェニル基、2-エチル,3-メチルフェニル基、2-メチル,3-エチルフェニル基、又は2-メチル,3-プロピルフェニル基などを挙げることができ、中でも2,3-ジメチルフェニル基が好ましい。

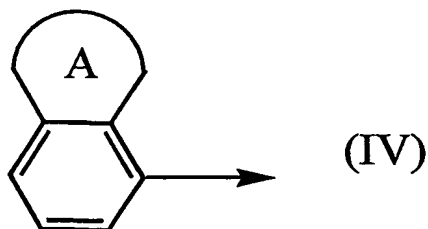
また、Arにおけるヘテロアリール基としては、1もしくは2個の窒素原子を含む5又は6員のヘテロアリール基が挙げられ、具体的には2-ピロリル基、3-ピロリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、ピリミジニル基又はピラジニル基が挙げられ、中でも2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基が好ましい。

該ヘテロアリール基が置換されている場合の置換基としては、炭素数1~6のアルキル基、ハロゲン原子、炭素数1~6のアルコキシ基が挙げられる。前記ハロゲン原子として好ましくはフッ素原子又は塩素原子が挙げられる。前記アルコキシ基として、好ましくは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、1-メチルエトキシ基、ブトキシ基、1-メチルプロポキシ基、2-メチルプロポキシ基又は1,1-ジメチルエトキシ基を挙げるができる。

置換ヘテロアリール基として具体的には、6-メチルー3-ピリジル基、6-メトキシ-3-ピリジル基、6-クロロー3-ピリジル基、2-メチルー3-ピリジル基、2-メトキシ-3-ピリジル基、2-クロロー3-ピリジル基、2,6-ジメチルー3-ピリジル基、2,6-ジメトキシ-3-ピリジル基、2,6-ジクロロー3-ピリジル基、又は2,3-ジメチルー4-ピリジル基などを挙げることができ、中でも2-メチルー3-ピリジル基が好ましい。

2環性芳香族基としては、0~3個の窒素原子、0~2個の酸素原子及び0~1個の硫黄原子から選択される1~3個のヘテロ原子を含んでもよい、9~10員の2環性芳香族基が挙げられる。

2環性芳香族基は、好ましくは式(IV)：



(式中、Aは0～2個の窒素原子、0～2個の酸素原子及び0～2個の硫黄原子から選択される0～2個のヘテロ原子を含む5～6員の飽和もしくは不飽和の炭素環又はヘテロ環を表す。)

5 で表される基を示す。

具体的には、1-ナフチル基、5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル基、2,3-メチレンジオキシフェニル基、2,3-エチレンジオキシフェニル基、4-インダニル基、5-キノリル基、5-イソキノリル基、5-キナゾリニル基、5-キノキサリニル基、4-ベンゾフラニル基、4-ベンゾチエニル基、4-インダゾリル基、
 10 4-ベンズイミダゾリル基、又は4-ベンゾチアゾリル基などを挙げることができ、中でも1-ナフチル基、5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル基、4-インダニル基、2,3-メチレンジオキシフェニル基、が好ましい。

本発明の好ましいウラシル誘導体を具体的に表1～表18に示す。

15 以下表中の R^1 , R^2 , X, Ar, m, nおよびYは、一般式(I)の定義を表す。又、ここで一般式(I)における R^3 , R^4 は水素を表す。

表 1

化合物	R ¹	R ²	X	Ar	m or n	Y
1	Me	(II)	NHCO	1-naphthyl	0	—
2	Me	(II)	NHCO	1-naphthyl	1	—
3	Me	(III)	NHCO	1-naphthyl	1	OH
4	Me	(III)	NHCO	1-naphthyl	1	NH ₂
5	Me	(III)	NHCO	1-naphthyl	2	OH
6	Me	(III)	NHCO	1-naphthyl	2	NH ₂
7	Me	(III)	NHCO	1-naphthyl	3	OH
8	Me	(III)	NHCO	1-naphthyl	3	NH ₂
9	H	(II)	NHCO	1-naphthyl	0	—
10	H	(II)	NHCO	1-naphthyl	1	—
11	H	(III)	NHCO	1-naphthyl	1	NH ₂
12	Et	(III)	NHCO	1-naphthyl	0	NH ₂
13	Pr	(III)	NHCO	1-naphthyl	0	NH ₂
14	Bu	(III)	NHCO	1-naphthyl	0	NH ₂
15	Me	(II)	NHCH ₂	1-naphthyl	0	—
16	Me	(II)	CONH	1-naphthyl	0	—
17	Me	(II)	CO	1-naphthyl	0	—
19	Et	(II)	NHCO	1-naphthyl	0	—
20	Pr	(II)	NHCO	1-naphthyl	0	—
21	Bu	(II)	NHCO	1-naphthyl	0	—
22	Pr	(III)	NHCO	1-naphthyl	1	OH
23	Pr	(III)	NHCO	1-naphthyl	0	NH ₂
24	Pr	(III)	NHCO	1-naphthyl	1	NH ₂
25	Pr	(III)	NHCO	1-naphthyl	0	OH
27	Pr	(III)	NHCO	1-naphthyl	1	NH ₂
28	Pr	(II)	CONH	1-naphthyl	0	—
29	Pr	(II)	NHCH ₂	1-naphthyl	0	—
30	Pr	(II)	CO	1-naphthyl	0	—

表 2

化合物	R ¹	R ²	X	Ar	m or n	Y
31	H	(II)	NHCO	4-indanyl	0	—
32	H	(II)	NHCO	4-indanyl	1	—
33	H	(III)	NHCO	4-indanyl	1	OH
34	H	(III)	NHCO	4-indanyl	1	NH ₂
35	H	(III)	NHCO	4-indanyl	2	OH
36	H	(III)	NHCO	4-indanyl	2	NH ₂
37	H	(III)	NHCO	4-indanyl	3	OH
38	H	(III)	NHCO	4-indanyl	3	NH ₂
39	H	(II)	NHCH ₂	4-indanyl	0	—
40	H	(II)	NHCH ₂	4-indanyl	1	—
41	H	(III)	NHCH ₂	4-indanyl	1	OH
42	H	(III)	NHCH ₂	4-indanyl	1	NH ₂
43	H	(III)	NHCH ₂	4-indanyl	2	OH
44	H	(III)	NHCH ₂	4-indanyl	2	NH ₂
45	H	(III)	NHCH ₂	4-indanyl	3	OH
46	H	(III)	NHCH ₂	4-indanyl	3	NH ₂
47	H	(II)	CONH	4-indanyl	0	—
48	H	(II)	CONH	4-indanyl	1	—
49	H	(II)	CH ₂ NH	4-indanyl	0	—
50	H	(II)	CH ₂ NH	4-indanyl	1	—
51	H	(II)	CO	4-indanyl	0	—
52	H	(II)	NHCO	4-indanyl	0	—
53	H	(III)	NHCO	4-indanyl	1	OH
54	H	(III)	NHCO	4-indanyl	1	NH ₂
55	H	(II)	NHCO	4-indanyl	0	—
56	H	(III)	NHCO	4-indanyl	1	NH ₂
57	H	(II)	NHCO	4-indanyl	0	—
58	H	(III)	NHCO	4-indanyl	1	NH ₂
59	H	(II)	NHCO	4-indanyl	0	—
60	H	(III)	NHCO	4-indanyl	1	NH ₂

表 3

化合物	R ¹	R ²	X	Ar	m or n	Y
61	Me	(II)	NHCO	4-indanyl	0	—
62	Me	(II)	NHCO	4-indanyl	1	—
63	Me	(III)	NHCO	4-indanyl	1	OH
64	Me	(III)	NHCO	4-indanyl	1	NH ₂
65	Me	(III)	NHCO	4-indanyl	2	OH
66	Me	(III)	NHCO	4-indanyl	2	NH ₂
67	Me	(III)	NHCO	4-indanyl	3	OH
68	Me	(III)	NHCO	4-indanyl	3	NH ₂
69	Me	(II)	NHCH ₂	4-indanyl	0	—
70	Me	(II)	NHCH ₂	4-indanyl	1	—
71	Me	(III)	NHCH ₂	4-indanyl	1	OH
72	Me	(III)	NHCH ₂	4-indanyl	1	NH ₂
73	Me	(III)	NHCH ₂	4-indanyl	2	OH
74	Me	(III)	NHCH ₂	4-indanyl	2	NH ₂
75	Me	(III)	NHCH ₂	4-indanyl	3	OH
76	Me	(III)	NHCH ₂	4-indanyl	3	NH ₂
77	Me	(II)	CONH	4-indanyl	0	—
78	Me	(II)	CONH	4-indanyl	1	—
79	Me	(II)	CH ₂ NH	4-indanyl	0	—
80	Me	(II)	CH ₂ NH	4-indanyl	1	—
81	Me	(II)	CO	4-indanyl	0	—
82	Me	(II)	NHCO	4-indanyl	0	—
83	Me	(III)	NHCO	4-indanyl	1	OH
84	Me	(III)	NHCO	4-indanyl	1	NH ₂
85	Me	(II)	NHCO	4-indanyl	0	—
86	Me	(III)	NHCO	4-indanyl	1	NH ₂
87	Me	(II)	NHCO	4-indanyl	0	—
88	Me	(III)	NHCO	4-indanyl	1	NH ₂
89	Me	(II)	NHCO	4-indanyl	0	—
90	Me	(III)	NHCO	4-indanyl	1	NH ₂

表 4

化合物	R ¹	R ²	X	Ar	m or n	Y
91	Et	(II)	NHCO	4-indanyl	0	—
92	Et	(II)	NHCO	4-indanyl	1	—
93	Et	(III)	NHCO	4-indanyl	1	OH
94	Et	(III)	NHCO	4-indanyl	1	NH ₂
95	Et	(III)	NHCO	4-indanyl	2	OH
96	Et	(III)	NHCO	4-indanyl	2	NH ₂
97	Et	(III)	NHCO	4-indanyl	3	OH
98	Et	(III)	NHCO	4-indanyl	3	NH ₂
99	Et	(II)	NHCH ₂	4-indanyl	0	—
100	Et	(II)	NHCH ₂	4-indanyl	1	—
101	Et	(III)	NHCH ₂	4-indanyl	1	OH
102	Et	(III)	NHCH ₂	4-indanyl	1	NH ₂
103	Et	(III)	NHCH ₂	4-indanyl	2	OH
104	Et	(III)	NHCH ₂	4-indanyl	2	NH ₂
105	Et	(III)	NHCH ₂	4-indanyl	3	OH
106	Et	(III)	NHCH ₂	4-indanyl	3	NH ₂
107	Et	(II)	CONH	4-indanyl	0	—
108	Et	(II)	CONH	4-indanyl	1	—
109	Et	(II)	CH ₂ NH	4-indanyl	0	—
110	Et	(II)	CH ₂ NH	4-indanyl	1	—
111	Et	(II)	CO	4-indanyl	0	—
112	Et	(II)	NHCO	4-indanyl	0	—
113	Et	(III)	NHCO	4-indanyl	1	OH
114	Et	(III)	NHCO	4-indanyl	1	NH ₂
115	Et	(II)	NHCO	4-indanyl	0	—
116	Et	(III)	NHCO	4-indanyl	1	NH ₂
117	Et	(II)	NHCO	4-indanyl	0	—
118	Et	(III)	NHCO	4-indanyl	1	NH ₂
119	Et	(II)	NHCO	4-indanyl	0	—
120	Et	(III)	NHCO	4-indanyl	1	NH ₂

表 5

化合物	R ¹	R ²	X	Ar	m or n	Y
121	Pr	(II)	NHCO	4-indanyl	0	—
122	Pr	(II)	NHCO	4-indanyl	1	—
123	Pr	(III)	NHCO	4-indanyl	1	OH
124	Pr	(III)	NHCO	4-indanyl	1	NH ₂
125	Pr	(III)	NHCO	4-indanyl	2	OH
126	Pr	(III)	NHCO	4-indanyl	2	NH ₂
127	Pr	(III)	NHCO	4-indanyl	3	OH
128	Pr	(III)	NHCO	4-indanyl	3	NH ₂
129	Pr	(II)	NHCH ₂	4-indanyl	0	—
130	Pr	(II)	NHCH ₂	4-indanyl	1	—
131	Pr	(III)	NHCH ₂	4-indanyl	1	OH
132	Pr	(III)	NHCH ₂	4-indanyl	1	NH ₂
133	Pr	(III)	NHCH ₂	4-indanyl	2	OH
134	Pr	(III)	NHCH ₂	4-indanyl	2	NH ₂
135	Pr	(III)	NHCH ₂	4-indanyl	3	OH
136	Pr	(III)	NHCH ₂	4-indanyl	3	NH ₂
137	Pr	(II)	CONH	4-indanyl	0	—
138	Pr	(II)	CONH	4-indanyl	1	—
139	Pr	(II)	CH ₂ NH	4-indanyl	0	—
140	Pr	(II)	CH ₂ NH	4-indanyl	1	—
141	Pr	(II)	CO	4-indanyl	0	—
122	Pr	(II)	NHCO	4-indanyl	0	—
143	Pr	(III)	NHCO	4-indanyl	1	OH
144	Pr	(III)	NHCO	4-indanyl	1	NH ₂
145	Pr	(II)	NHCO	4-indanyl	0	—
146	Pr	(III)	NHCO	4-indanyl	1	NH ₂
147	Pr	(II)	NHCO	4-indanyl	0	—
148	Pr	(III)	NHCO	4-indanyl	1	NH ₂
149	Pr	(II)	NHCO	4-indanyl	0	—
150	Pr	(III)	NHCO	4-indanyl	1	NH ₂

表 6

化合物	R ¹	R ²	X	Ar	m or n	Y
151	H	(II)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
152	H	(II)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	—
153	H	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	OH
154	H	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	NH ₂
155	H	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	2	OH
156	H	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	2	NH ₂
157	H	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	3	OH
158	H	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	3	NH ₂
159	H	(II)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
160	H	(II)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	—
161	H	(III)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	OH
162	H	(III)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	NH ₂
163	H	(III)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	2	OH
164	H	(III)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	2	NH ₂
165	H	(III)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	3	OH
166	H	(III)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	3	NH ₂
167	H	(II)	CONH	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
168	H	(II)	CONH	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	—
169	H	(II)	CH ₂ NH	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
170	H	(II)	CH ₂ NH	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	—
171	H	(II)	CO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
172	H	(II)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
173	H	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	OH
174	H	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	NH ₂
175	H	(II)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
176	H	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	NH ₂
177	H	(II)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
178	H	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	NH ₂
179	H	(II)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
180	H	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	NH ₂

表 7

化合物	R ¹	R ²	X	Ar	m or n	Y
181	Me	(II)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
182	Me	(II)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	—
183	Me	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	OH
184	Me	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	NH ₂
185	Me	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	2	OH
186	Me	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	2	NH ₂
187	Me	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	3	OH
188	Me	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	3	NH ₂
189	Me	(II)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
190	Me	(II)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	—
191	Me	(III)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	OH
192	Me	(III)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	NH ₂
193	Me	(III)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	2	OH
194	Me	(III)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	2	NH ₂
195	Me	(III)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	3	OH
196	Me	(III)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	3	NH ₂
197	Me	(II)	CONH	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
198	Me	(II)	CONH	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	—
199	Me	(II)	CH ₂ NH	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
200	Me	(II)	CH ₂ NH	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	—
201	Me	(II)	CO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
202	Me	(II)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
203	Me	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	OH
204	Me	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	NH ₂
205	Me	(II)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
206	Me	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	NH ₂
207	Me	(II)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
208	Me	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	NH ₂
209	Me	(II)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
210	Me	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	NH ₂

表 8

化合物	R ¹	R ²	X	Ar	m or n	Y
211	Et	(II)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
212	Et	(II)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	—
213	Et	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	OH
214	Et	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	NH ₂
215	Et	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	2	OH
216	Et	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	2	NH ₂
217	Et	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	3	OH
218	Et	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	3	NH ₂
219	Et	(II)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
220	Et	(II)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	—
221	Et	(III)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	OH
222	Et	(III)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	NH ₂
223	Et	(III)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	2	OH
224	Et	(III)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	2	NH ₂
225	Et	(III)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	3	OH
226	Et	(III)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	3	NH ₂
227	Et	(II)	CONH	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
228	Et	(II)	CONH	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	—
229	Et	(II)	CH ₂ NH	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
230	Et	(II)	CH ₂ NH	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	—
231	Et	(II)	CO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
232	Et	(II)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
233	Et	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	OH
234	Et	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	NH ₂
235	Et	(II)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
236	Et	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	NH ₂
237	Et	(II)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
238	Et	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	NH ₂
239	Et	(II)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
240	Et	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	NH ₂

表9

化合物	R ¹	R ²	X	Ar	m or n	Y
241	Pr	(II)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
242	Pr	(II)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	—
243	Pr	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	OH
244	Pr	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	NH ₂
245	Pr	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	2	OH
246	Pr	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	2	NH ₂
247	Pr	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	3	OH
248	Pr	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	3	NH ₂
249	Pr	(II)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
250	Pr	(II)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	—
251	Pr	(III)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	OH
252	Pr	(III)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	NH ₂
253	Pr	(III)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	2	OH
254	Pr	(III)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	2	NH ₂
255	Pr	(III)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	3	OH
256	Pr	(III)	NHCH ₂	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	3	NH ₂
257	Pr	(II)	CONH	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
258	Pr	(II)	CONH	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	—
259	Pr	(II)	CH ₂ NH	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
260	Pr	(II)	CH ₂ NH	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	—
261	Pr	(II)	CO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
262	Pr	(II)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
263	Pr	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	OH
264	Pr	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	NH ₂
265	Pr	(II)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
266	Pr	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	NH ₂
267	Pr	(II)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
268	Pr	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	NH ₂
269	Pr	(II)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
270	Pr	(III)	NHCO	5, 6, 7, 8-tetrahydro-1-naphthyl	1	NH ₂

表 10

化合物	R ¹	R ²	X	Ar	m or n	Y
271	H	(II)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	0	—
272	H	(II)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	—
273	H	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	OH
274	H	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	NH ₂
275	H	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	2	OH
276	H	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	2	NH ₂
277	H	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	3	OH
278	H	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	3	NH ₂
279	H	(II)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	0	—
280	H	(II)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	1	—
281	H	(III)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	1	OH
282	H	(III)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	1	NH ₂
283	H	(III)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	2	OH
284	H	(III)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	2	NH ₂
285	H	(III)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	3	OH
286	H	(III)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	3	NH ₂
287	H	(II)	CONH	2,3-dimethylphenyl	0	—
288	H	(II)	CONH	2,3-dimethylphenyl	1	—
289	H	(II)	CH ₂ NH	2,3-dimethylphenyl	0	—
290	H	(II)	CH ₂ NH	2,3-dimethylphenyl	1	—
291	H	(II)	CO	2,3-dimethylphenyl	0	—
292	H	(II)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	0	—
293	H	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	OH
294	H	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	NH ₂
295	H	(II)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	0	—
296	H	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	NH ₂
297	H	(II)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	0	—
298	H	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	NH ₂
299	H	(II)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	0	—
300	H	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	NH ₂

表 1 1

化合物	R ¹	R ²	X	Ar	m or n	Y
301	Me	(II)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	0	—
302	Me	(II)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	—
303	Me	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	OH
304	Me	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	NH ₂
305	Me	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	2	OH
306	Me	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	2	NH ₂
307	Me	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	3	OH
308	Me	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	3	NH ₂
309	Me	(II)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	0	—
310	Me	(II)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	1	—
311	Me	(III)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	1	OH
312	Me	(III)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	1	NH ₂
313	Me	(III)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	2	OH
314	Me	(III)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	2	NH ₂
315	Me	(III)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	3	OH
316	Me	(III)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	3	NH ₂
317	Me	(II)	CONH	2,3-dimethylphenyl	0	—
318	Me	(II)	CONH	2,3-dimethylphenyl	1	—
319	Me	(II)	CH ₂ NH	2,3-dimethylphenyl	0	—
320	Me	(II)	CH ₂ NH	2,3-dimethylphenyl	1	—
321	Me	(II)	CO	2,3-dimethylphenyl	0	—
322	Me	(II)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	0	—
323	Me	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	OH
324	Me	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	NH ₂
325	Me	(II)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	0	—
326	Me	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	NH ₂
327	Me	(II)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	0	—
328	Me	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	NH ₂
329	Me	(II)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	0	—
330	Me	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	NH ₂

表 1 2

化合物	R ¹	R ²	X	Ar	m or n	Y
331	Et	(II)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	0	-
332	Et	(II)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	-
333	Et	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	OH
334	Et	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	NH ₂
335	Et	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	2	OH
336	Et	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	2	NH ₂
337	Et	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	3	OH
338	Et	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	3	NH ₂
339	Et	(II)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	0	-
340	Et	(II)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	1	-
341	Et	(III)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	1	OH
342	Et	(III)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	1	NH ₂
343	Et	(III)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	2	OH
344	Et	(III)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	2	NH ₂
345	Et	(III)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	3	OH
346	Et	(III)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	3	NH ₂
347	Et	(II)	CONH	2,3-dimethylphenyl	0	-
348	Et	(II)	CONH	2,3-dimethylphenyl	1	-
349	Et	(II)	CH ₂ NH	2,3-dimethylphenyl	0	-
350	Et	(II)	CH ₂ NH	2,3-dimethylphenyl	1	-
351	Et	(II)	CO	2,3-dimethylphenyl	0	-
352	Et	(II)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	0	-
353	Et	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	OH
354	Et	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	NH ₂
355	Et	(II)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	0	-
356	Et	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	NH ₂
357	Et	(II)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	0	-
358	Et	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	NH ₂
359	Et	(II)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	0	-
360	Et	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	NH ₂

表 1 3

化合物	R ¹	R ²	X	Ar	m or n	Y
361	Pr	(II)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	0	—
362	Pr	(II)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	—
363	Pr	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	OH
364	Pr	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	NH ₂
365	Pr	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	2	OH
366	Pr	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	2	NH ₂
367	Pr	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	3	OH
368	Pr	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	3	NH ₂
369	Pr	(II)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	0	—
370	Pr	(II)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	1	—
371	Pr	(III)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	1	OH
372	Pr	(III)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	1	NH ₂
373	Pr	(III)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	2	OH
374	Pr	(III)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	2	NH ₂
375	Pr	(III)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	3	OH
376	Pr	(III)	NHCH ₂	2,3-dimethylphenyl	3	NH ₂
377	Pr	(II)	CONH	2,3-dimethylphenyl	0	—
378	Pr	(II)	CONH	2,3-dimethylphenyl	1	—
379	Pr	(II)	CH ₂ NH	2,3-dimethylphenyl	0	—
380	Pr	(II)	CH ₂ NH	2,3-dimethylphenyl	1	—
381	Pr	(II)	CO	2,3-dimethylphenyl	0	—
382	Pr	(II)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	0	—
383	Pr	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	OH
384	Pr	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	NH ₂
385	Pr	(II)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	0	—
386	Pr	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	NH ₂
387	Pr	(II)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	0	—
388	Pr	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	NH ₂
389	Pr	(II)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	0	—
390	Pr	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	NH ₂

表 1 4

化合物	R ¹	R ²	X	Ar	m or n	Y
391	Me	(II)	NHCO	3-Py	0	—
392	Me	(II)	NHCO	3-Py	1	—
393	Me	(III)	NHCO	3-Py	1	OH
394	Me	(III)	NHCO	3-Py	1	NH ₂
395	Me	(III)	NHCO	3-Py	2	OH
396	Me	(III)	NHCO	3-Py	2	NH ₂
397	Me	(III)	NHCO	3-Py	3	OH
398	Me	(III)	NHCO	3-Py	3	NH ₂
399	Et	(II)	NHCO	3-Py	0	—
400	Et	(II)	NHCO	3-Py	1	—
401	Et	(III)	NHCO	3-Py	1	OH
402	Et	(III)	NHCO	3-Py	1	NH ₂
403	Et	(III)	NHCO	3-Py	2	OH
404	Et	(III)	NHCO	3-Py	2	NH ₂
405	Et	(III)	NHCO	3-Py	3	OH
406	Et	(III)	NHCO	3-Py	3	NH ₂
407	Pr	(II)	NHCO	3-Py	0	—
408	Pr	(II)	NHCO	3-Py	1	—
409	Pr	(III)	NHCO	3-Py	1	OH
410	Pr	(III)	NHCO	3-Py	0	NH ₂
411	Pr	(III)	NHCO	3-Py	1	OH
412	Pr	(III)	NHCO	3-Py	0	NH ₂
413	Pr	(III)	NHCO	3-Py	1	NH ₂
414	Pr	(III)	NHCO	3-Py	0	OH
415	Pr	(III)	NHCO	3-Py	1	NH ₂

表 1 5

化合物	R ¹	R ²	X	Ar	m or n	Y
416	Me	(II)	NHCO	2-Py	0	-
417	Me	(II)	NHCO	2-Py	1	-
418	Et	(III)	NHCO	2-Py	0	OH
419	Et	(III)	NHCO	2-Py	1	NH ₂
420	Pr	(III)	NHCO	2-Py	0	OH
421	Pr	(III)	NHCO	2-Py	1	NH ₂
422	Me	(III)	NHCO	2-Me-3-Py	0	OH
423	Me	(III)	NHCO	2-Me-3-Py	1	NH ₂
424	Et	(II)	NHCO	2-Me-3-Py	0	-
425	Et	(II)	NHCO	2-Me-3-Py	1	-
426	Pr	(III)	NHCO	2-Me-3-Py	0	OH
427	Pr	(III)	NHCO	2-Me-3-Py	1	NH ₂
428	Me	(III)	NHCO	2-OMe-3-Py	0	OH
429	Me	(III)	NHCO	2-OMe-3-Py	1	NH ₂
430	Et	(III)	NHCO	2-OMe-3-Py	0	OH
431	Et	(III)	NHCO	2-OMe-3-Py	1	NH ₂
432	Pr	(II)	NHCO	2-OMe-3-Py	0	-
433	Pr	(II)	NHCO	2-OMe-3-Py	1	-
434	Me	(III)	NHCO	6-OMe-Py	0	OH
435	Me	(III)	NHCO	6-OMe-Py	1	NH ₂
436	Et	(III)	NHCO	6-OMe-Py	0	OH
437	Et	(III)	NHCO	6-OMe-Py	1	NH ₂
438	Et	(III)	NHCO	6-OMe-Py	0	-
439	Et	(III)	NHCO	6-OMe-Py	1	-

表 1.6

化合物	R ¹	R ²	X	Ar	m or n	Y
440	Me	(II)	NHCO	4-Py	0	-
441	Me	(II)	NHCO	4-Py	1	-
442	Et	(III)	NHCO	4-Py	0	OH
443	Et	(III)	NHCO	4-Py	1	NH ₂
444	Pr	(III)	NHCO	4-Py	0	OH
445	Pr	(III)	NHCO	4-Py	1	NH ₂
446	Me	(III)	NHCO	2,6-OMe-3-Py	0	OH
447	Me	(III)	NHCO	2,6-OMe-3-Py	1	NH ₂
448	Et	(II)	NHCO	2,6-OMe-3-Py	0	-
449	Et	(II)	NHCO	2,6-OMe-3-Py	1	-
450	Et	(III)	NHCO	2,6-OMe-3-Py	0	OH
451	Et	(III)	NHCO	2,6-OMe-3-Py	1	NH ₂
452	Me	(III)	NHCO	6-Cl-3-Py	0	OH
453	Me	(III)	NHCO	6-Cl-3-Py	1	NH ₂
454	Et	(III)	NHCO	6-Cl-3-Py	0	OH
455	Et	(III)	NHCO	6-Cl-3-Py	1	NH ₂
456	Et	(II)	NHCO	6-Cl-3-Py	0	-
457	Et	(II)	NHCO	6-Cl-3-Py	1	-
458	Me	(III)	NHCO	2,3-diethylphenyl	0	OH
459	Me	(III)	NHCO	2,3-diethylphenyl	1	NH ₂
460	Et	(III)	NHCO	2,3-diethylphenyl	0	OH
461	Et	(III)	NHCO	2,3-diethylphenyl	1	NH ₂
462	Pr	(III)	NHCO	2,3-diethylphenyl	0	OH
463	Pr	(III)	NHCO	2,3-diethylphenyl	1	NH ₂

表 17

化合物	R1	R2	X	Ar	m or n	Y
464	(CH ₂) ₂ OMe	(II)	NHCO	2,3-Me-Ph	0	—
465	(CH ₂) ₃ OMe	(II)	NHCO	2,3-Me-Ph	0	—
466	(CH ₂) ₂ OH	(II)	NHCO	2,3-Me-Ph	0	—
467	(CH ₂) ₃ OH	(II)	NHCO	2,3-Me-Ph	0	—
468	(CH ₂) ₄ OH	(II)	NHCO	2,3-Me-Ph	0	—
469	(CH ₂) ₂ OH	(II)	NHCO	2,3-Me-Ph	1	—
470	(CH ₂) ₃ OH	(II)	NHCO	2,3-Me-Ph	1	—
471	(CH ₂) ₄ OH	(II)	NHCO	2,3-Me-Ph	1	—
472	(CH ₂) ₂ OH	(III)	NHCO	2,3-Me-Ph	1	NH ₂
473	(CH ₂) ₃ OH	(III)	NHCO	2,3-Me-Ph	1	NH ₂
474	(CH ₂) ₄ OH	(III)	NHCO	2,3-Me-Ph	1	NH ₂
475	(CH ₂) ₂ OH	(II)	NHCO	4-indanyl	0	—
476	(CH ₂) ₃ OH	(II)	NHCO	4-indanyl	0	—
477	(CH ₂) ₄ OH	(II)	NHCO	4-indanyl	0	—
478	(CH ₂) ₂ OH	(II)	NHCO	5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
479	(CH ₂) ₃ OH	(II)	NHCO	5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—
480	(CH ₂) ₄ OH	(II)	NHCO	5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthyl	0	—

24

以下表中、 R^2 , X, Ar, m, n, R^4 およびYは、一般式 (I) の定義を表す。又、ここで一般式 (I) R^1 はメチル基、 R^3 は水素を表す

表 18

化合物	R^2	X	Ar	m or n	R^4	Y
481	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	Me	NH ₂
482	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	Et	NH ₂
483	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	Pr	NH ₂
484	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	Bu	NH ₂
485	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	i-Bu	NH ₂
486	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	H	NH ₂
487	(III)	NHCO	1-naphthyl	1	Me	NH ₂
488	(III)	NHCO	1-naphthyl	1	Et	NH ₂
489	(III)	NHCO	1-naphthyl	1	Pr	NH ₂
490	(III)	NHCO	1-naphthyl	1	Bu	NH ₂
491	(III)	NHCO	1-naphthyl	1	i-Bu	NH ₂
492	(III)	NHCO	4-indanyl	1	Me	NH ₂
493	(III)	NHCO	4-indanyl	1	Et	NH ₂
494	(III)	NHCO	4-indanyl	1	Pr	NH ₂
495	(III)	NHCO	4-indanyl	1	Bu	NH ₂
496	(III)	NHCO	4-indanyl	1	i-Bu	NH ₂
497	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	Me	OH
498	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	Et	OH
499	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	Pr	OH
500	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	Bu	OH
501	(III)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	1	i-Bu	OH
502	(II)	NHCO	1-naphthyl	0	Me	-
503	(III)	NHCO	4-indanyl	1	Et	OH
504	(III)	NHCO	4-indanyl	1	Pr	OH
505	(III)	NHCO	4-indanyl	1	Bu	OH
506	(II)	NHCO	2,3-dimethylphenyl	0	Me	-

- 5 一般式 (I) で示されるウラシル誘導体は、合成中間体である 1-置換-2, 4 (1 H, 3 H) -3- (置換又は非置換) -ピリミジンジオン誘導体と対応する抗酸化ユニットを適当な反応条件下で結合させることにより合成できる。具体的には、X=NHCO

25

の化合物は5, 6-ジアミノ-3-(置換又は非置換)-1-置換-2, 4 (1 H, 3 H)-ピリミジンジオン誘導体と対応するカルボン酸のアミド化反応により合成できる。アミド化反応には、例えばカルボン酸を酸ハライドに変換してこれを用いることができる。また、カルボン酸とカルボジイミド、リン酸ハライドなどの活性化試薬を反応させて用いてもよい。X=NHCH₂の化合物は、対応するX=NHCOの化合物を前記の方法で合成した後、ジボランで還元することにより合成できる。

また、X=CONHの化合物ならびにX=COの化合物はBernierらの方法 (Bull. Soc. Chim. Fr., 1976, 616) に準じた方法で合成できる。即ち、X=CONHの化合物は6-アミノ-3-(置換又は非置換)-1-置換-2, 4 (1 H, 3 H)-ピリミジンジオン誘導体とイソシアネートを直接反応させることにより合成できる。また、X=COの化合物は6-アミノ-3-(置換又は非置換)-1-置換-2, 4 (1 H, 3 H)-ピリミジンジオンと酸ハライドを直接反応させることにより合成できる。X = CH₂NHの化合物は、対応するX = CONHの化合物を前記の方法で合成した後、ジボランで還元することにより合成できる。

2, 4 (1 H, 3 H)-ピリミジンジオン環を有する合成中間体3-(置換又は非置換)-1-置換-5, 6-ジアミノ-2, 4 (1 H, 3 H)-ピリミジンジオンは、例えば特開平8-109171号公報及び特許3093170号公報に記載されているのと同様の方法により合成できる。

R¹が低級アルキル基である1, 3-置換-2, 4 (1 H, 3 H)-ピリミジンジオンは6位アミノ基を塩酸で水酸基へ変換した後、例えばSendaらの方法 (Chem. Pharm. Bull., 1974, 22, 189) によってクロル基へと置き換え、さらに各種アルキルアミン類と反応させることにより得ることができる。以下5位へのアミノ基の導入は前記と同様の方法にて行うことができる。

また、R²が一般式(II)で示され、XがNHC(=O)の場合の原料となるカルボン酸は、例えばLarsらの方法 (Tetrahedron, 1970, 26, 879) に準じた方法 (m=0)、及び特開平7-215959号公報記載の方法 (m=1) で合成できる。また、R²が一般式(II)で示され、XがCONHの場合の原料となるイソシアナートは、前記の方法で得られるカルボン酸をジフェニルホスホリルアジドと反応させることにより合成できる。

また、R²が一般式(III)で示され、XがNHC(=O)の場合の原料は、市販の2, 3, 5-

トリメチル-1, 4-ヒドロキノン、2, 3, 5-トリメチル-4-ヒドロキシアニリン (Journal of American Chemical Society, 1939, 61, 765) のフェノール性水酸基、アミノ基を常法により保護した後、ハロアルカン酸エステルと反応させ、加水分解することにより合成できる。

5 一般式 (I) で示されるウラシル誘導体のうち、塩を形成しうる官能基を有している誘導体の薬学的に許容される塩としては、塩酸塩、硫酸塩、酢酸塩、コハク酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。これらの塩はウラシル誘導体と酸又は塩基を混合した後、再結晶などの常法により得ることができる。

10 また、本発明には、一般式 (I) で示されるウラシル誘導体又は薬学上許容される塩の水和物、エタノール溶媒和物等の溶媒和物も含まれる。さらに、本発明には、一般式 (I) で示されるウラシル誘導体のあらゆる互変異性体、光学異性体等の存在するあらゆる立体異性体、およびあらゆる態様の結晶形のものも包含している。

15 本発明のアレルギー性疾患および掻痒症治療薬は、錠剤、カプセル剤、散剤などの経口剤をはじめ、注射剤、外用剤など種々の剤形で使用することができる。例えば、本発明のウラシル誘導体又は薬学的に許容される塩をワセリンなどの軟膏基剤に混和させ、軟膏剤とすることができる。また、本発明のウラシル誘導体又は薬学的に許容される塩と乳糖、澱粉などの賦形剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、その他常用の添加剤を混合し、錠剤とすることもできる。

20 本発明のアレルギー性疾患および掻痒症治療薬の用量は、患者の性別、年齢、体重、疾患の種類、症状などに応じて適宜定めるものであるが、例えば、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、乾癬、透析時掻痒症等の皮膚疾患においては、有効成分0.01~10%含有の軟膏剤を1日1回から数回、患部に塗布することができる。また、錠剤、カプセル剤、散剤などの経口剤としては一般に、1日当たり0.01~100 mg/kg
25 gの範囲で、単回又は数回に分けて投与することもできる。

実施例

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

参考例1：6-アミノ-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル

1-ナフチルイソシアネート (5.01 g, 29.6 mmol) のアセトニトリル溶液 (100 mL) に氷冷下40%メチルアミン水溶液 (3.82 mL) を加えた。室温に戻して5時間反応させた後、析出固体を桐山ロートを用いて減圧濾過し、エーテル洗浄後得られた固体を40℃で10時間減圧乾燥し、N-メチル-N'-(1-ナフチル)ウレアを5.20 g取得した (収率：88%)。得られたウレア (5.00 g, 25.0 mmol) の酢酸エチル懸濁液 (200 mL) にシアノ酢酸 (6.37 g, 74.9 mmol) と無水酢酸 (7.65 g, 74.9 mmol) を順次加えた後、4時間加熱還流した。室温に戻した後、反応液を減圧濃縮し、続いて残渣に水 (150 mL) を加え固体を析出させた。桐山ロートを用いて減圧濾過した後、得られた固体を水 (150 mL) に投入し、液性がpH10になるまで1 N水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で1時間強撹拌した。桐山ロートを用いて減圧濾過し、エーテル洗浄後得られた固体を40℃で15時間減圧乾燥し、標記化合物を5.00 g取得した (収率：75%)。

参考例2：6-アミノ-3-メチル-1-(1-ナフチル)-5-ニトロソウラシル

亜硝酸ナトリウム (426 mg, 6.18 mmol) の水溶液 (2 mL) に、参考例1で得られた化合物 (1.00 g, 4.12 mmol) を加え、続いて氷冷下、濃塩酸 (515 μ L) を加え10時間撹拌した。反応液の液性を5%炭酸水素ナトリウム水溶液でpH7とした。析出固体を桐山ロートを用いて減圧濾過し、40℃で15時間減圧乾燥し標記化合物を1.03 g取得した (収率：84%)。

参考例3：5,6-ジアミノ-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル

参考例2で得られた化合物 (1.03 g, 3.48 mmol) と5%パラジウム／炭素 (100 mg) のメタノール懸濁液 (10 mL) を水素気流下10時間撹拌した。触媒を濾別した後、溶媒を減圧留去し、残渣にジエチルエーテル (10 mL) を加え、析出固体を桐山ロートを用いて減圧濾過し、40℃で10時間減圧乾燥し標記化合物を583mg取得した (収率：59%)。

参考例4：2,3,6-トリメチル-4-(ピバロイルオキシ)フェノール

2,3,6-トリメチルヒドロキノン (10.0 g, 65.7 mmol) の塩化メチレン懸濁液 (70 mL) にピリジン (17.0 mL, 210 mmol) を加えた後、塩化ピバロイル (8.1 mL, 65.7 mmol) の塩化メチレン溶液 (60 mL) を氷冷下ゆっくりと滴下した。滴下終了後、室温に戻

して20時間攪拌した後、酢酸(3.76 mL)と水(150 mL)を加えた。有機層を水、10%食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を10.4 g取得した(収率: 67%)。

5

参考例 5 : 4-ベンジルオキシ-2,3,5-トリメチルフェノール

60%水素化ナトリウム(609 mg, 15.2 mmol)をn-ヘキサンで数回洗浄した後、ジメチルホルムアミド(20 mL)に懸濁させ、参考例4で得られた化合物(3.00 g, 12.7 mmol)のジメチルホルムアミド溶液(5 mL)を氷冷下滴下した。滴下終了後30分間攪拌し、ベンジルブロマイド(2.82 g, 16.5 mmol)のジメチルホルムアミド溶液(5 mL)を加え、室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に5%クエン酸水溶液を加え、ジイソプロピルエーテルで抽出した。有機層を水、10%食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-ベンジルオキシ-4-(ピバロイルオキシ)-2,3,6-トリメチルベンゼンを2.64 g取得した(収率: 64%)。続いて、この化合物(2.60 g, 7.96 mmol)のジメチルホルムアミド溶液(10 mL)に水酸化カリウム(1.79 g, 31.8 mmol)のメタノール懸濁液を氷冷下加え、室温に戻して12時間攪拌した。

溶媒を減圧留去し、残渣に5%クエン酸水溶液を加え、ジイソプロピルエーテルで抽出した。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、10%食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をメタノールに溶解させ、続いて水を加えて固体を析出させた。桐山ロートを用いて減圧濾過し、n-ヘキサン洗浄後得られた固体を40℃で12時間減圧乾燥し、白色固体として標記化合物を1.68 g取得した(収率: 87%)。

25 参考例 6 : (4-ベンジルオキシ-2,3,5-トリメチル)フェノキシ酢酸

参考例5で得られた化合物(400 mg, 1.65 mmol)のジメチルホルムアミド溶液(16 mL)に、氷冷下n-ヘキサンで数回洗浄した60%水素化ナトリウム(73 mg, 1.82 mmol)をゆっくりと加えた。室温に戻して30分間攪拌した後、プロモ酢酸エチル(202 μ L, 1.82 mmol)のジメチルホルムアミド溶液(2 mL)を加え、室温で3時間攪拌した。溶

媒を減圧留去し、残渣に5%クエン酸水溶液を加え、ジイソプロピルエーテルで抽出した。有機層を水、10%食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(4-ベンジルオキシ-2,3,5-トリメチル)フェノキシ酢酸エチルを495mg取得した(収率:91%)。続いて、このエステル(477 mg, 1.45 mmol)のエタノール溶液(20 mL)に1 N水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)を加え、室温で8時間攪拌した。氷冷下1 N塩酸を加えpH 7とした後、溶媒を減圧留去した。残渣に水を加え、固体を析出させ、桐山ロートを用いて減圧濾過した。取得した固体をエタノール/水に室温で1時間懸濁させ、桐山ロートを用いて減圧濾過した。40℃で15時間減圧乾燥し、標記化合物を415 mg取得した(収率:95%)。

参考例 7 : tert-ブチル 4-ヒドロキシ-2,3,6-トリメチルフェニルカーバメート

4-アミノ-2,3,5-トリメチルフェノール(950 mg, 6.28 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(12 mL)にジ-tert-ブチル ジカーボネート(1.51 g, 6.91 mmol)を加え、2時間加熱還流した。室温に戻した後、水を加えジイソプロピルエーテルで抽出した。有機層を水、10%食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を1.40 g取得した(収率:89%)。

参考例 8 : tert-ブチル 4-(カルボキシメトキシ)-2,3,6-トリメチルフェニルカーバメート

参考例 5 で得られた化合物に代えて参考例 7 で得られた化合物を原料として用いる以外は、参考例 6 と同様の方法により標記化合物を取得した。

参考例 9 : 6-アミノ-5-(6-ベンジルオキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-カルボキサミド)-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル

6-ベンジルオキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-カルボン酸(180 mg, 0.55 mmol)の酢酸エチル溶液(6 mL)にトリエチルアミン(77 μ L, 0.55 mmol)とジフェニルリン酸クロリド(148 mg, 0.55 mmol)を氷冷下加え、1時間攪拌した。

30

次に、参考例3で得られた化合物(142 mg, 0.50 mmol)とトリエチルアミン(77 μ L, 0.55 mmol)を順次加え、室温で5時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、10%食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を224 mg取得した(収率: 69%)。

参考例10: 6-アミノ-5-(6-ベンジルオキシ-2,2,5,7-テトラメチルクロマン-8-カルボキサミド)-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル

10 6-ベンジルオキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-カルボン酸に代えて6-ベンジルオキシ-2,2,5,7-テトラメチルクロマン-8-カルボン酸を原料として用いる以外は、参考例9と同様の方法により標記化合物を取得した。

参考例11: 6-アミノ-5-[(4-ベンジルオキシ-2,3,5-トリメチル)フェノキシ]アセタミド-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル

15 参考例3で得られた化合物(230 mg, 0.81 mmol)と参考例6で得られた化合物(243 mg, 0.81 mmol)のジメチルホルムアミド溶液(6 mL)に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(120 mg, 0.89 mmol)とN-エチル-N'-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(171 mg, 0.89 mmol)を順次加え、室温で10時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を5%クエン酸水溶液、水、10%食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を242 mg取得した(収率: 53%)。

参考例12: 6-アミノ-5-[[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2,3,5-トリメチル]フェノキシ]アセタミド-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル

25 参考例6で得られた化合物に代えて参考例8で得られた化合物を原料として用いる以外は、参考例15と同様の方法により標記化合物を取得した。

参考例13 : 6-アミノ-5-(6-ベンジルオキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-イル)アミノカルボニル-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル

6-ベンジルオキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-カルボン酸(1.00 g, 3.54 mmol)のトルエン溶液(20 mL)にトリエチルアミン(542 μ L, 3.89 mmol)とジフェニルリン酸アジド(1.07 g, 3.89 mmol)を氷冷下に加え、2時間攪拌した。次に、反応温度を90℃まで昇温させ、更に3時間攪拌した後、室温まで戻して原料カルボン酸に対応するイソシアネートのトルエン溶液を調製した。一方、参考例1で得られた化合物(757 mg, 2.83 mmol)のジメチルホルムアミド溶液(20 mL)に、氷冷下n-ヘキサンで数回洗浄した60%水素化ナトリウム(113 mg, 2.83 mmol)をゆっくりと加えた。続いて、上述したイソシアネートのトルエン溶液を加え、室温で10時間反応させた。溶媒を減圧留去し、残渣に1 N水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、10%食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を250 mg取得した(収率 : 15%)。

参考例14 : 6-アミノ-5-(6-ベンジルオキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-イル)カルボニル-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル

6-ベンジルオキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-カルボン酸(1.00 g, 3.54 mmol)の塩化メチレン溶液(15 mL)に塩化オキザリル(170 μ L, 1.95 mmol)の塩化メチレン溶液(5 mL)を加え、氷冷下2時間攪拌した。室温まで戻して原料カルボン酸に対応する酸塩化物の塩化メチレン溶液を調製した。一方、参考例1で得られた化合物(1.14 g, 4.25 mmol)のジメチルホルムアミド溶液(15 mL)に、氷冷下n-ヘキサンで数回洗浄した60%水素化ナトリウム(170 mg, 4.25 mmol)をゆっくりと加えた。続いて、上述した酸塩化物の塩化メチレン溶液を加え、室温で10時間反応させた。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、析出固体を減圧濾過した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を650 mg取得した(収率 : 32%)。

実施例1 : 6-アミノ-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-

3 2

カルボキサミド)-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル (化合物1)

参考例9で得られた化合物(200 mg, 0.34 mmol)と5%パラジウム／炭素(20 mg)のメタノール懸濁液に濃塩酸(28 μ L)を加え、水素気流下15時間攪拌した。触媒を濾別した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を140 mg取得した(収率: 82%)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.18-8.10 (m, 2H), 7.75-7.55 (m, 6H), 5.91 (br s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.86 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

実施例2: 6-アミノ-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチルクロマン-8-カルボキサミド)-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル (化合物2)

実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

^1H NMR (CDCl₃) δ 8.08-7.97 (m, 2H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 4.99 (br s, 2H), 3.69 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.62 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).

実施例3: 6-アミノ-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチルクロマン-8-カルボキサミド)-1-(1-ナフチル)ウラシル (化合物10)

実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.93 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.16-8.09 (m, 2H), 7.71-7.62 (m, 6H), 5.69 (br s, 2H), 2.51-2.50 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.70-1.67 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H).

実施例4: 6-アミノ-5-[(4-ヒドロキシ-2,3,5-トリメチル)フェノキシ]アセタミド-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル (化合物3)

実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.44 (s, 1H), 8.14-8.08 (m, 2H), 7.70-7.54 (m, 6H), 6.53 (s, 1H), 6.13 (br s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

実施例5：6-アミノ-5-[(4-アミノ-2,3,5-トリメチル)フェノキシ]アセタミド-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル (化合物4)

参考例12で得られた化合物(150 mg, 0.26 mmol)の酢酸エチル懸濁液(5 mL)に、4 N塩酸/1,4-ジオキサン(1.2 mL)と酢酸(3 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を水、10%食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を94 mg取得した(収率：76%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.41 (s, 1H), 8.14-8.08 (m, 2H), 7.70-7.56 (m, 5H), 6.61 (s, 1H), 6.12 (br s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.12 (br s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

実施例6：6-アミノ-5-[(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-イル)メチル]アミノ]-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル (化合物15)

実施例1で得られた化合物(950 mg, 1.90 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(38 mL)に、氷冷下ボラン-メチルスルフィド錯体(900 μL)を加え、12時間加熱還流した。反応液を氷冷下にし、1 N水酸化ナトリウム水溶液でpH8とした後、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、10%食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を285 mg取得した(収率：31%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.12-8.06 (m, 2H), 7.68-7.42 (m, 7H), 5.74 (br s, 2H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.83 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

実施例7：6-アミノ-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-イル)アミノカルボニル-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル (化合物16)

参考例13の化合物を用いて実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.50 (br s, 1H), 8.11-8.09 (m, 2H), 7.62-7.45 (m, 7H), 6.63 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.28

(s, 6H).

実施例8 : 6-アミノ-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-イル)カルボニル-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル (化合物17)

参考例14の化合物を用いて、実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

5 1H NMR (DMSO-d₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.11-8.06 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.73-7.62 (m, 5H), 6.65 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.65 (s, 2H), 1.95 (s, 6H), 0.87 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).

実施例9 : 6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチルクロマン-8-カルボキサミド)-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)ウラシル (化合物439)

実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

15 1H NMR (DMSO-d₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.85 (br s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.71 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.07-1.15 (m, 8H).

実施例10 : 6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチルクロマン-8-カルボキサミド)-1-(2-メトキシピリジン-3-イル)ウラシル (化合物433)

実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

20 1H NMR (DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 7.82 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 5.84 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.72 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.07-1.15 (m, 8H).

25 実施例11 : 6-アミノ-1-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチルクロマン-8-カルボキサミド)ウラシル (化合物457)

実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

1H NMR (DMSO-d₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99-8.03 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.88 (br s, 2H), 3.82 (q, J = 6.9 Hz, 2H),

35

2.54 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.72 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.07-1.14 (m, 8H).

5 実施例12: 6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-カルボキサミド)-1-(1-ナフチル)ウラシル (化合物19)

実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

10 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.25 (3H, s), 1.29 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.85 (2H, s), 3.86 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.91 (2H, brs), 7.53-7.55 (1H, m), 7.62-7.72 (4H, m), 7.76 (1H, s), 8.10-8.17 (2H, m), 8.74 (1H, s); MS m/z 515(M+H)⁺

実施例13: 6-アミノ-3-プロピル-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-カルボキサミド)-1-(1-ナフチル)ウラシル (化合物20)

実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

15 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.86 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.25 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.54-1.60 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.85 (2H, s), 3.78 (2H, t, J = 7.4 Hz), 5.92 (2H, brs), 7.52-7.54 (1H, m), 7.62-7.72 (4H, m), 7.75 (1H, s), 8.10-8.17 (2H, m), 8.74 (1H, s); MS m/z 529(M+H)⁺

20 実施例14: 6-アミノ-3-ブチル-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-カルボキサミド)-1-(1-ナフチル)ウラシル (化合物21)

実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

25 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.25-1.34 (8H, m), 1.50-1.57 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.85 (2H, s), 3.81 (2H, t, J = 7.3 Hz), 5.92 (2H, brs), 7.51-7.54 (1H, m), 7.62-7.72 (4H, m), 7.75 (1H, s), 8.10-8.17 (2H, m), 8.74 (1H, s); MS m/z 543(M+H)⁺

実施例15: 6-メチルアミノ-3-メチル-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-カルボキサミド)-1-(1-ナフチル)ウラシル (化合物502)

36

実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.27 (6H, s), 2.06 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.82 (3H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 2.84 (2H, s), 3.18 (3H, s), 5.29-5.33 (1H, m), 7.55-7.68 (6H, m), 8.08-8.14 (2H, m), 8.75 (1H, s); MS m/z 515($M+H$) $^+$

5

実施例16:6-アミノ-3-メチル-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-カルボキサミド)-1-(2,3-ジメチルフェニル)ウラシル (化合物301)

実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

10 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.34 (6H, s), 1.99 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.88 (2H, s), 3.17 (3H, s), 5.83 (2H, brs), 7.12 (1H, d, $J = 7.5\text{ Hz}$), 7.26-7.30 (1H, m), 7.35 (1H, d, $J = 7.4\text{ Hz}$), 7.75 (1H, brs), 8.71 (1H, s); MS m/z 479($M+H$) $^+$

15 実施例17:6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-カルボキサミド)-1-(2,3-ジメチルフェニル)ウラシル (化合物331)

実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

20 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.10 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 1.34 (6H, s), 1.98 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.88 (2H, s), 3.85 (2H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$), 5.83 (2H, brs), 7.13 (1H, d, $J = 7.5\text{ Hz}$), 7.26-7.30 (1H, m), 7.35 (1H, d, $J = 7.4\text{ Hz}$), 7.74 (1H, s), 8.68 (1H, s); MS m/z 493($M+H$) $^+$

実施例18:6-アミノ-3-プロピル-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-カルボキサミド)-1-(2,3-ジメチルフェニル)ウラシル (化合物361)

実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

25 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.85 (3H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$), 1.33 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.50-1.60 (2H, m), 1.98 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.87 (2H, s), 3.71-3.79 (2H, m), 5.83 (2H, brs), 7.13 (1H, d, $J = 7.5\text{ Hz}$), 7.26-7.30 (1H, m), 7.35 (1H, d, $J = 7.4\text{ Hz}$), 7.74 (1H, s), 8.68 (1H, s); MS m/z 507($M+H$) $^+$

実施例19: 6-メチルアミノ-3-メチル-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサイندان-4-カルボキサミド)-1-(2,3-ジメチルフェニル)ウラシル (化合物506)

5 実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.30 (6H, s), 1.96 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.85 (2H, s), 2.89 (3H, d, J = 5.1 Hz), 3.15 (3H, s), 5.07-5.10 (1H, m), 7.05 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.23-7.27 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.65 (1H, s), 8.69 (1H, s); MS m/z 493(M+H)⁺

10

実施例20: 6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサイندان-4-カルボキサミド)-1-(4-インダニル)ウラシル (化合物91)

実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

15 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.10 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.34 (6H, s), 2.01-2.09 (5H, m), 2.13 (3H, s), 2.61-2.74 (2H, m), 2.88 (2H, s), 2.93-3.04 (2H, m), 3.83 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.88 (2H, brs), 7.12 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.31-7.35 (1H, m), 7.41 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.75 (1H, s), 8.67 (1H, s); MS m/z 505(M+H)⁺

20 実施例21: 6-アミノ-3-プロピル-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサイندان-4-カルボキサミド)-1-(4-インダニル)ウラシル (化合物121)

実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

25 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.85 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.34 (6H, s), 1.50-1.59 (2H, m), 2.01-2.09 (5H, m), 2.13 (3H, s), 2.60-2.74 (2H, m), 2.88 (2H, s), 2.93-3.05 (2H, m), 3.69-3.80 (2H, m), 5.88 (2H, brs), 7.11 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.31-7.35 (1H, m), 7.41 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.74 (1H, s), 8.67 (1H, s); MS m/z 519(M+H)⁺

実施例22: 6-アミノ-3-メチル-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサイ

ンダン-4-カルボキサミド)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル)ウラシル (化合物181) 実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.34 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.70-1.77 (4H, m), 2.06 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.40-2.41 (2H, m), 2.81-2.82 (2H, m), 2.88 (2H, s), 3.16 (3H, s), 5.82 (2H, brs), 7.09-7.11 (1H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.70 (1H, s); MS m/z 505(M+H)⁺

実施例23: 6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-カルボキサミド)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル)ウラシル (化合物211)

実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.86 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.34 (6H, s), 1.71-1.74 (4H, m), 2.06 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.33-2.45 (2H, m), 2.76-2.82 (2H, m), 2.88 (2H, s), 5.82 (2H, brs), 7.09-7.12 (1H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.67 (1H, s); MS m/z 519(M+H)⁺

実施例24: 6-アミノ-3-プロピル-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-カルボキサミド)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル)ウラシル (化合物241) 実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.85 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.34 (6H, s), 1.50-1.59 (2H, m), 1.70-1.77 (4H, m), 2.05 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.28-2.45 (2H, m), 2.76-2.82 (2H, m), 2.88 (2H, s), 5.83 (2H, brs), 7.09-7.13 (1H, m), 7.21-7.31 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.67 (1H, s); MS m/z 533(M+H)⁺

実施例25: 6-アミノ-5-[(4-アミノ-2,3,5-トリメチル)フェノキシ]アセタミド-3-エチル-1-(1-ナフチル)ウラシル (化合物12)

実施例5と同様の方法により標記化合物を取得した。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.11 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.01 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.81-3.88 (2H, m), 4.12 (2H, brs), 4.42 (2H, s), 6.12 (2H, br

s), 6.61 (1H, s), 7.52-7.69 (5H, m), 8.08-8.13 (2H, m), 8.42 (1H, s); MS m/z 488 (M+H)⁺

5 実施例26 : 6-アミノ-5-[(4-アミノ-2,3,5-トリメチル)フェノキシ]アセタミド-3-
プロピル-1-(1-ナフチル)ウラシル (化合物13)

実施例5と同様の方法により標記化合物を取得した。

1H NMR (DMSO-d₆) δ 0.85 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.51-1.60 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.76 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.12 (2H, brs), 4.42 (2H, s), 6.12 (2H, brs), 6.60 (1H, s), 7.51-7.69 (5H, m), 8.08-8.13 (2H, m), 8.42 (1H, s); MS m/z 502 (M+H)⁺

10 実施例27 : 6-アミノ-5-[(4-アミノ-2,3,5-トリメチル)フェノキシ]アセタミド-3-
ブチル-1-(1-ナフチル)ウラシル (化合物14)

実施例5と同様の方法により標記化合物を取得した。

15 1H NMR (DMSO-d₆) δ 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.23-1.32 (2H, m), 1.48-1.55 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.79 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.20 (2H, brs), 4.42 (2H, s), 6.12 (2H, brs), 6.60 (1H, s), 7.52-7.69 (5H, m), 8.08-8.13 (2H, m), 8.42 (1H, s); MS m/z 516 (M+H)⁺

20 実施例28 : 6-メチルアミノ-5-[(4-アミノ-2,3,5-トリメチル)フェノキシ]アセタミド-3-
メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル (化合物487)

実施例5と同様の方法により標記化合物を取得した。

25 1H NMR (DMSO-d₆) δ 2.00 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.60 (3H, d, J = 5.0 Hz), 4.13 (2H, brs), 4.42 (2H, s), 5.40-5.44 (2H, m), 6.60 (1H, s), 7.54-7.68 (5H, m), 8.07-8.13 (2H, m), 8.71 (1H, s); MS m/z 488 (M+H)⁺

実施例29 : 6-アミノ-5-[(4-アミノ-2,3,5-トリメチル)フェノキシ]アセタミド-3-
メチル-1-(2,3-ジメチルフェニル)ウラシル (化合物304)

実施例5と同様の方法により標記化合物を取得した。

40

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.97 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.15 (2H, s), 4.12 (2H, brs), 4.42 (2H, s), 6.00 (2H, brs), 6.60 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.24-7.27 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.38 (1H, s); MS m/z 452 (M+H)⁺

5

実施例30 : 6-メチルアミノ-5-[(4-アミノ-2,3,5-トリメチル)フェノキシ]アセタミド-3-メチル-1-(2,3-ジメチルフェニル)ウラシル (化合物481)

実施例5と同様の方法により標記化合物を取得した。

10 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.95 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.67 (3H, t, J = 5.0 Hz), 3.14 (3H, s), 4.13 (2H, brs), 4.40 (2H, s), 5.20-5.24 (1H, m), 6.59 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.22-7.26 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.66 (1H, s); MS m/z 466 (M+H)⁺

15

実施例31 : 6-エチルアミノ-5-[(4-アミノ-2,3,5-トリメチル)フェノキシ]アセタミド-3-メチル-1-(2,3-ジメチルフェニル)ウラシル (化合物482)

実施例5と同様の方法により標記化合物を取得した。

20 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.84 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.96 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.04-3.12 (2H, m), 3.15 (3H, s), 4.13 (2H, brs), 4.92-4.95 (1H, m), 6.59 (1H, s), 7.07 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.23-7.27 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.68 (1H, s); MS m/z 480 (M+H)⁺

25

実施例32 : 6-プロピルアミノ-5-[(4-アミノ-2,3,5-トリメチル)フェノキシ]アセタミド-3-メチル-1-(2,3-ジメチルフェニル)ウラシル (化合物483)

実施例5と同様の方法により標記化合物を取得した。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.59 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.22-1.29 (2H, m), 1.96 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.95-3.01 (2H, m), 3.15 (3H, s), 4.13 (2H, brs), 4.40 (2H, s), 4.86-4.89 (1H, m), 6.60 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.4

Hz), 8.67 (1H, s); MS m/z 494 (M+H)⁺

実施例33 : 6-ブチルアミノ-5-[(4-アミノ-2,3,5-トリメチル)フェノキシ]アセタミ
ド-3-メチル-1-(2,3-ジメチルフェニル)ウラシル (化合物484)

5 実施例5と同様の方法により標記化合物を取得した。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.72 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.97-1.02 (2H, m), 1.19-1.24
(2H, m), 1.96 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.31 (3H,
s), 2.98-3.04 (2H, m), 3.15 (3H, s), 4.14 (2H, brs), 4.40 (2H, s), 4.82-4
.85 (1H, m), 6.60 (1H, s), 7.07 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.
10 33 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.66 (1H, s); MS m/z 508 (M+H)⁺

実施例34 : 6-アミノ-3-(2-ヒドロキシエチル)-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメ
チル-3-オキサインダン-4-カルボキサミド)-1-(2,3-ジメチルフェニル)ウラシル (
化合物466)

15 実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.34 (6H, s), 1.98 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.13 (3H, s),
2.33 (3H, s), 2.87 (2H, s), 3.43-3.51 (2H, m), 3.88 (2H, t, J = 6.8 Hz),
4.75 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.83 (2H, brs), 7.11 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.28 (
1H, t, J = 8.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.74 (1H, s), 8.69 (1H, s);
20 MS m/z 509 (M+H)⁺

実施例35 : 6-アミノ-3-(3-ヒドロキシプロピル)-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラ
メチル-3-オキサインダン-4-カルボキサミド)-1-(2,3-ジメチルフェニル)ウラシル
(化合物467)

25 実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.34 (6H, s), 1.65-1.72 (2H, m), 1.98 (3H, s), 2.05 (3H,
s), 2.13 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.88 (2H, s), 3.38-3.43 (2H, m), 3.80-3.
88 (2H, m), 4.43 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.91 (2H, brs), 7.12 (1H, d, J = 6.0
Hz), 7.28 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.42 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.74 (1H, s), 8.

73 (1H, s); MS m/z 523 (M+H)+

実施例36: 6-アミノ-3-(2-メトキシエチル)-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-カルボキサミド)-1-(2,3-ジメチルフェニル)ウラシル (化合物464)

実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.34 (6H, s), 1.65-1.72 (2H, m), 1.98 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.88 (2H, s), 3.27 (3H, s), 3.48 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.95-3.99 (2H, m), 5.87 (2H, brs), 7.11 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.28 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.74 (1H, s), 8.69 (1H, s); MS m/z 523 (M+H)+

実施例37: 6-アミノ-1-(2,3-ジメチルフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-イル)アミノカルボニル-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-ウラシル

実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

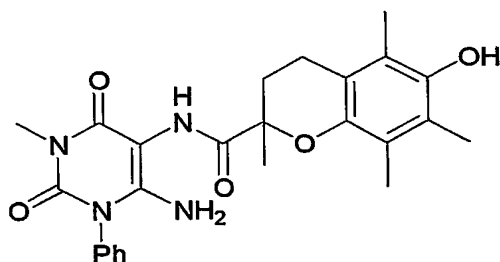
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.34 (6H, s), 1.99 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.88 (2H, s), 4.57-4.69 (2H, m), 6.10 (2H, brs), 7.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.28-7.32 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.76 (1H, s), 8.77 (1H, s)

評価例1: 塩化ピクリル誘発皮膚炎抑制作用

本発明のウラシル誘導体の炎症抑制作用を検証するため、典型的なIV型アレルギー性炎症のモデルである塩化ピクリル誘発皮膚炎に対する効果をAshersonらの方法 (Immunology, 15, 405 (1968)) を用いて評価した。ICR系雄性マウスの腹部皮膚に7% (w / v) の塩化ピクリル／アセトン溶液0.1 mlを塗布し、感作を誘導した。感作7日目に1% (w / v) の塩化ピクリル／アセトン溶液0.02 mlを耳介に塗布してアレルギー反応を惹起し、直後にアセトン (対照) 又は0.25% (w / v) の被験化合物／アセトン溶液0.04 mlを耳介に塗布した。惹起24時間後に耳介厚を測定し、惹

4 3

起前の耳介厚との差を指標とし、被験化合物の皮膚炎抑制効果を評価した。比較例として特許3093170号公報記載の比較化合物1（下記構造）2.5%（w / v）／アセトン溶液0.04 mlを耳介に塗布した際の耳介厚との比較を行った。



比較化合物1

各群における惹起前後の耳介厚の差から、下記の式で10倍量の比較化合物を投与した群における耳介の腫脹抑制に対する相対的な薬効強度を求めた。

$$\text{薬効強度} = \frac{\text{対照群における耳介厚の差} - \text{被験群における耳介厚の差}}{\text{対照群における耳介厚の差} - \text{比較群における耳介厚の差}}$$

その結果、表19に示す通り本発明のウラシル誘導体の薬効強度はほぼ1であった。このことは、本発明のウラシル誘導体が比較例に示す化合物を10倍量塗布した場合と比較してほぼ同等の腫脹抑制効果を有することを示す。よって、本発明のウラシル誘導体は、IV型アレルギー性炎症に対して比較例の化合物よりも優れた抗炎症効果を有することが示された。

表 1 9

被験化合物	薬効強度
実施例4	0.9
実施例5	1.1

評価例2：塩化ピクリル誘発皮膚炎抑制作用

評価例1の動物モデルに対する効果を経口投与で検証した。評価例1と同様にしてICR系雄性マウスを感作し、感作7日目に1%（w / v）の塩化ピクリル／アセトン溶液0.02 mlを耳介に塗布してアレルギー反応を惹起した。被験化合物は0.5% CM C-Na溶液に懸濁し、惹起1時間前に10 mg/kgを経口投与した。比較例として特許309

3170号公報記載の前記比較化合物1を100 mg/kgの用量で経口投与し、比較を行った。

その結果、表20に示す通り本発明のウラシル誘導体の薬効強度は1.0～1.6であった。このことは、本発明のウラシル誘導体が比較例に示す化合物を10倍量投与した場合と比較してほぼ同程度の腫脹抑制効果を有することを示す。よって、本発明のウラシル誘導体は、IV型アレルギー性炎症に対して比較例の化合物よりも優れた抗炎症効果を有することが示された。

表20

被験化合物	薬効強度
実施例10	1.6
実施例14	1.0
実施例20	1.2
実施例22	1.3
実施例29	1.4
実施例30	1.6

評価例3：Substance P誘発マウス痒み関連行動抑制作用

アトピー性皮膚炎患者の病変部では神経ペプチドであるSubstance P (SP) 含有神経線維の増加 (Tobin D et al. J Allergy Clin Immunol, 90, 613-22(1992)) 及びSPに対する反応性の増加 (Gianetti A et al. Br J Dermatol, 121, 681-8(1989)) が報告されている。一方、SPをマウス頸背部に投与すると痒み関連行動が誘発 (Kuraishi Y et al. Eur J Pharmacol, 275, 229-33(1995)) され、ある種の抗アレルギー剤で抑制されること (Inagaki N et al. Eur J Pharmacol, 400, 73-9(2000)) が報告されている。そこで、本発明のウラシル誘導体の搔痒抑制作用を検証するため、SP誘発痒み関連行動に対する作用を指標として評価した。BALB/c系雄性マウスをあらかじめ観察用ケージに1匹ずつ移し、観察環境に慣れさせた後、頸背部皮下にSPを投与(200 µg/mouse) し、投与後観察ケージに戻して、以後60分間の痒み関連行動を計測した。各被験薬物は0.5% CMC-Na溶液に懸濁し、10 mg/kgの用量でSP投与30分前に経口投与した。搔痒抑制作用の評価は0.5% CMC-Na溶液投与群に対する抑制率を指標とし、下記のように算出した。なお、比較例としては

4 5

掻痒抑制作用を持つとされる抗アレルギー剤Oxatomideを3倍量（30 mg/kg）投与した。

$$\text{抑制率} = \frac{0.5\% \text{ CMC-Na溶液群における計測数} - \text{被験薬物群における計測数}}{0.5\% \text{ CMC-Na溶液群における計測数}} \times 100$$

その結果、表 2 1 に示す通り本発明のウラシル誘導体の掻痒抑制作用強度は抗アレルギー剤Oxatomideと同等又はそれ以上であることが判明した。

表 2 1

被験化合物	抑制率 (%)
Oxatomide 30 mg/kg	39
実施例2 10 mg/kg	71
実施例5 10 mg/kg	53

製剤例1：水溶性軟膏剤

常法により次の組成からなる水溶性軟膏剤を作成した。

成 分	軟膏2 g当りの含有量
実施例4の化合物	40 mg
ポリエチレングリコール400	1372 mg
ポリエチレングリコール4000	588 mg

製剤例2：内服用錠剤

常法により次の組成からなる内服用錠剤を作成した。

成 分	量 (mg/錠剤)
実施例5の化合物	100
乳糖	353
カルボキシメチルセルロースカルシウム	30
ヒドロキシプロピルセルロース	7
ステアリン酸マグネシウム	5
結晶性セルロース	5
合計	500 mg

産業上の利用可能性

本発明のウラシル誘導体は、アレルギー性炎症、特にIV型アレルギー性炎症に対して、際立った炎症抑制作用を有し、かつ掻痒抑制作用をも有する。本発明のウラシル誘導体は、IV型アレルギー性炎症を効果的に抑制するので、アレルギー性疾患、特にIV型アレルギー性疾患の治療薬として有用である。また、掻痒も抑制し得るので、抗掻痒薬としても有用である。特にアトピー性皮膚炎の治療薬としては抗炎症及び抗掻痒の両面から有用性が高い。加えて、外用剤として投与した際、皮膚から吸収されるので、例えば、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、乾癬等の皮膚疾患の治療に有用である。また、該ウラシル誘導体は非ステロイド物質であるのでステロイド様の副作用を示さない利点を有する。

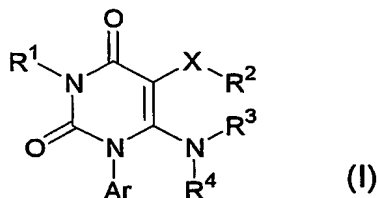
5

10

47

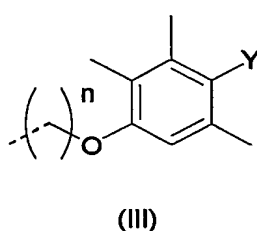
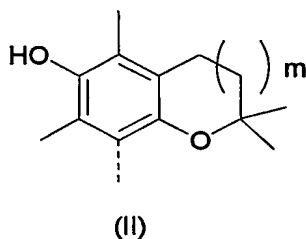
請求の範囲

1. 一般式 (I) :



[式中、XはNHCO、NHCH₂、CO、

- 5 CONH及びCH₂NHから選ばれる基を示し、R¹は水素原子又は炭素数1～6の置換もしくは無置換のアルキル基を示し、R²は一般式(II)又は(III) :



- 10 (式中、mは0又は1を示し、nは1～3の整数を示し、YはOH又はNH₂を示し、点線は結合位置を示す。)を示し、但しR²が一般式(III)を示す場合、XはNHCO又はNHCH₂を示し、R³およびR⁴は独立して水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を表し、Arはo位およびm位に炭素数1～6のアルキルが置換したフェニル基、置換もしくは置換のヘテロアリール基又は2環性芳香族基を示す。]

で示されるウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩。

- 15 2. 一般式 (I) において、R²が一般式(II)で示される請求項1記載のウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩。

3. 一般式 (I) において、R²が一般式(III)で示される請求項1記載のウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩。

- 20 4. 一般式 (I) において、Arがo位およびm位に炭素数1～6のアルキルが置換したフェニル基で示される請求項1あるいは2記載のウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩。

5. 一般式 (I) において、Arが置換基を有していてもよいヘテロアリール基で示される請求項1あるいは2記載のウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩

。

6. 一般式 (I) において、Arが2環性芳香族基で示される請求項1又は2記載のウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩。

7. 一般式 (I) において、XがNHC(=O)で示される請求項1～6のいずれか記載のウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩。

8. 請求項1～7に記載のウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するアレルギー性疾患治療薬。

9. 請求項1～7に記載のウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する掻痒症治療薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11859

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D239/54, 405/06, 405/12, 405/14, A61K31/513, A61P17/04, 37/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D239/54, 405/06, 405/12, 405/14, A61K31/513

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 8-27121 A (Japan Energy Corp.), 30 January, 1996 (30.01.96), Full text (Family: none)	1-9
A	TOBE, M.; ISOBE, Y.; GOTO, Y.; OBARA, F.; TSUCHIYA, M.; MATSUI, J.; HIROTA, K.; HAYASHI, H., Synthesis and biological evaluation of CX-659S and its related compounds for their inhibitory effects on the delayed-type hypersensitivity reaction, Bioorganic & Medicinal Chemistry (2000), 8(8), 2037-2047	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
04 November, 2003 (04.11.03)

Date of mailing of the international search report
18 November, 2003 (18.11.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D239/54, 405/06, 405/12, 405/14,
A61K31/513, A61P17/04, 37/08

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D239/54, 405/06, 405/12, 405/14,
A61K31/513

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P 8-27121 A (株式会社ジャパンエナジー) 199 6.01.30, 文献全体 (ファミリーなし)	1-9
A	Tobe, M.; Isobe, Y.; Goto, Y.; Obara, F.; Tsuchiya, M.; Matsui, J.; Hirota, K.; Hayashi, H., Synthesis and biological evaluation of CX-659S and its related compounds for their inhibitory effects on the delayed-type hypersensitivity reaction, Bioorganic & Medicinal Chemistry (2000), 8(8), 2037-2047	1-9

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04.11.03

国際調査報告の発送日

18.11.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一



4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492